

УДК 615.213.073.584

А.С. Малыгин¹, Н.С. Попов², М.А. Демидова², М.Н. Кудряшова², М.А. Горшкова³

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВЭЖХ-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА ВАЛЬПРОАТОВ

¹Кафедра фармакологии и клинической фармакологии

²Кафедра управления и экономики фармации с курсами фармакогнозии, фармацевтической технологии, фармацевтической и токсикологической химии

³Кафедра биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО, интернатуры и ординатуры ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России

В статье представлена методика ВЭЖХ-масс-спектрометрического определения вальпроатов для терапевтического лекарственного мониторинга. Она позволяет определять в плазме крови вальпроевую кислоту и ее метаболиты. Аналитический диапазон методики определения вальпроевой кислоты составляет 1–200 мкг/мл. Для оценки индивидуальных особенностей метаболизма вальпроевой кислоты предложено определение 3 метаболитов – 2-пропил-4-пентаноил-β-О-глюкуронида, 2-пропил-4-пентеновой и 4-гидрокси-2-пропилпентановой кислот. Аналитический диапазон методики определения метаболитов составляет 10–500 нг/мл. Разработанная методика была валидирована по критериям селективности, правильности, линейности, прецизионности, стабильности и кросс-переноса.

Ключевые слова: ВЭЖХ-МС/МС, противоэпилептические средства, вальпроевая кислота, метаболиты, терапевтический лекарственный мониторинг.

CHROMATOGRAPHY-TANDEM MASS SPECTROMETRY METHOD FOR THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF VALPROATES

A.S. Malygin, N.S. Popov, M.A. Demidova, M.N. Kudrayshova, M.A. Gorshkova

Tver State Medical University

The article presents the technique of HPLC-mass spectrometric determination of valproates for therapeutic drug monitoring. It allows to determinate valproic acid and its metabolites in blood plasma. The analytical range of this method for valproic acid is 1–200 µg/ml. It was proposed to determine the 3 metabolites – 2-propyl-4-pentanoyl-β-O-glucuronide, 2-propyl-4-pentenoic acid and 4-hydroxy-2-propylpentanoic acid to assess the individual characteristics of valproic acid metabolism. The analytical range of the procedure for determining metabolites was 10–500 ng/ml. The validation of this method performed for selectivity, accuracy, precision, linearity, cross-transfer, stability.

Key words: HPLS-MS/MS, antiepileptic drugs, valproic acid, metabolites, therapeutic drug monitoring.

Введение

Препараты вальпроевой (2-пропилпентановой) кислоты (ВК) являются одними из наиболее эффективных противоэпилептических средств. Их широко используют в лечении эпилепсии различных форм и других заболеваний ЦНС, сопровождающихся эпилептическим синдромом у детей и взрослых [1]. ВК применяют в виде солей (натриевых, кальциевых и магниевых) и амидов (вальпромид) как для перорального, так и для внутривенного введения. Особенностью вальпроатов является широкий спектр их фармакологической активности, наряду с противоэпилептическим эффектом они оказывают также противоопухолевое, антиретровирусное, нейропротекторное действие, уменьшают выраженность нейропатической боли. Механизм действия ВК сложен и до конца не изучен. ВК повышает концентрацию ГАМК в тканях головного мозга, в том числе за счет активации глутаматдекарбоксилазы (фермента, участвующего в синтезе ГАМК) и угнетения ГАМК-трансферазы (фермента, разрушающего ГАМК). Кроме того, ВК может блокировать низковольтные кальциевые каналы Т-типа аналогично действию этосуксимида, а также потенциалзависимые натри-

евые каналы по механизму, схожему с фениитоином и карбамазепином [2]. Механизм противоопухолевого действия ВК связан с ее способностью угнетать активность фермента гистон-деацетилазы, который активирует пролиферацию клеток и тормозит их дифференцировку [3]. Клинического значения антиретровирусная активность ВК не имеет, но возможен поиск более эффективных препаратов на ее основе.

Фармакокинетика ВК носит нелинейный характер, имеет выраженные индивидуальные особенности. Терапевтическая концентрация ВК в плазме крови составляет 50–100 мкг/мл. Низкие концентрации ВК не обеспечивают терапевтическую эффективность, а высокие увеличивают риск токсических реакций, что обуславливает необходимость терапевтического лекарственного мониторинга. Развитие токсических реакций встречается даже при использовании вальпроатов в среднетерапевтических дозах, особенно у пациентов с генетически замедленным метаболизмом [4–5]. Наиболее опасными побочными эффектами вальпроатов являются гепатотоксичность и тератогенность. В механизме токсического действия вальпроатов особое значение имеют метаболиты, прежде всего продукты ω-окисления жир-

ных кислот, что делает актуальным при проведении терапевтического лекарственного мониторинга определение не только плазменной концентрации ВК, но и ее отдельных метаболитов.

Эталонным методом для определения лекарственных веществ и их метаболитов в плазме крови при проведении терапевтического лекарственного мониторинга является высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ–МС/ МС) [6].

Целью настоящего исследования явилась оценка возможностей ВЭЖХ-масс-спектрометрии для терапевтического лекарственного мониторинга вальпроатов.

Материалы и методы

Определение вальпроатов и продуктов их метаболизма в плазме крови осуществляли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрической детекцией. Для хроматографии использовали высокоэффективный жидкостный хроматограф Agilent 1260 Infinity II (Agilent Technologies, ФРГ) (рис. 1).

Масс-спектрометрию осуществляли с помощью тройного квадрупольного масс-спектрометра AB Sciex QTrap 3200 MD (AB Sciex, Сингапур) с электрораспылительным источником ионов (Turbo V с зондом TurboIonSpray) (рис. 2).

Забор крови у больных эпилепсией, получавших вальпроаты, проводили с помощью вакуумных систем BD Vacutainer® с К₂ЭДТА. Для получения плазмы образцы крови центрифугировали при 3000 об./мин в течение 10 минут. В качестве пробоподготовки использовали метод осаждения белков плазмы крови метанолом. Для этого к 200 мкл исследуемого биологического материала добавляли 600 мкл метанола с 0,1% аммония ацетата. Пробы встряхивали в течение 30 секунд с помощью вортекс-шейкера, термостатировали при температуре 37 °С в течение 20 минут и центрифугировали при

13 000 об/мин в течение 10 минут, надосадочную жидкость переливали в вials и помещали в авто-сAMPLер хроматографа.

Для анализа образцов плазмы крови применяли следующие условия хроматографирования: неподвижная фаза – аналитическая колонка Phenomenex synergi Fusion 4 мкм – C18 2×50 мм при температуре 50 °С; подвижная фаза – смесь метанола и воды деионизированной в соотношении 90:10 с добавлением 0,1% аммония ацетата; скорость потока подвижной фазы – 0,5 мл/мин; объем вводимой пробы – 10 мкл; общее время изократического элюирования – 2 минуты. Масс-спектрометрию ВК и ее метаболитов осуществляли при отрицательной поляризации, напряжении электроспрея – 4500,0 В, потенциале декластеризации – 45,0 В; при давлении газа завесы 20,0 psi и газа распыления 40,0 psi, потенциале ввода – 9,0 В.

Методика ВЭЖХ-масс-спектрометрического определения ВК и ее метаболитов в плазме крови была валидирована в соответствии с отечественными и международными рекомендациями по валидации биоаналитических методов [7, 8] по критериям селективности, правильности, линейности, прецизионности, стабильности и кросс-переноса. Аналитический диапазон методики определения ВК составил 1–200 мкг/мл, а ее метаболитов – 10–500 нг/мл.

В качестве программного обеспечения использовали Analyst MD 1.6.3.Software (AB Sciex).

Результаты и обсуждение

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ), основанный на определении концентрации лекарственных средств и их метаболитов в плазме крови и других биологических жидкостях организма, является одним из способов снижения риска нежелательных побочных реакций и повышения эффективности фармакотерапии. Наряду с генетическими исследованиями ТЛМ является важнейшим инструментом персонализированного подхода к лечению пациентов [9]. Определение концентрации



Рис. 1. Высокоэффективный жидкостный хроматограф Agilent 1260 Infinity II



Рис. 2. Тройной квадрупольный масс-спектрометр AB Sciex QTrap 3200 MD

противоэпилептических препаратов (ПЭП), в том числе вальпроатов, у больных эпилепсией рекомендовано Приказом МЗ РФ от 22.10.2003 № 494 [10] и практическими рекомендациями Международной лиги по борьбе с эпилепсией.

Следует отметить, что с позиции доказательной медицины определение концентрации противоэпилептических средств и их метаболитов является обоснованным в определенных клинических ситуациях [11]. При лечении больных эпилепсией препаратами ВК основными показаниями к ТЛМ являются: первичное назначение вальпроатов (для определения дозы препарата, обеспечивающей оптимальное соотношение между эффективностью и безопасностью); ухудшение течения заболевания из-за недостаточной эффективности проводимой терапии; появление побочных эффектов; изменение режима применения и назначение новой комбинации ПЭП (применение дополнительных препаратов или, напротив, отмена используемых); подозрение на нарушение режима приема препарата; текущий контроль концентрации в крови (1 раз в год для взрослых и 2 раза в год для детей); беременность (в соответствии с официальной инструкцией по применению противопоказаны в I триместре из-за тератогенности, во II и III триместре разрешены в меньших дозах и по серьезным показаниям); у детей младшего возраста в связи с быстрым изменением массы тела (1 раз в 3 месяца) [12–15]. Особенно актуальным является мониторинг вальпроатов при их совместном использовании с карбамазепином, фенитоином и другими средствами, влияющими на активность изоферментов цитохрома P450 печени CYP2C9, CYP2C19 или уридинфосфат-глюкуронозилтрансферазы, участвующих в метаболизме ВК.

Информативность ТЛМ вальпроатов во многом зависит от правильности забора биологического материала на исследование. Целесообразным является определение 2 концентраций ВК в плазме крови: минимальной равновесной (C_{min}) и максимальной плазменной (C_{max}). В связи с этим забор крови для одного исследования осуществляют 2 раза: перед приемом очередной дозы препарата и через 1–3 часа после. При первичном назначении вальпроатов мониторинг проводят после достижения равновесной концентрации в крови (не менее 5 периодов полувыведения – 2–3 дня, так как $T_{1/2}$ ВК составляет 5–18 ч) по той же схеме. Необходимость 2 заборов крови для одного исследования связана с тем, что для определения лечебной тактики имеют значение как C_{max} , так и C_{min} . При высоких значениях C_{min} , даже находящихся в границах терапевтического диапазона, высока опасность развития побочных эффектов за счет возможной кумуляции вальпроатов. Соотношение C_{max}/C_{min} должно быть менее 2, а значение C_{max} не должно превышать 100 мкг/мл.

При лечении вальпроатами актуальным является определение не только плазменной концентрации ВК, но и ее метаболитов. В первую очередь это связано с тем, что среди промежуточных и конеч-

ных метаболитов вальпроатов имеются биологически активные и токсичные (особенно продукты ω -окисления) соединения, обладающие высокой реакционной способностью. Известны генетически детерминированные изменения метаболизма ВК (например, носители мутантных вариантов генов CYP2C9), при которых вальпроаты противопоказаны. В связи с этим на начальном этапе исследования из большого числа продуктов метаболизма ВК было выбрано несколько метаболитов, наиболее значимых для ТЛМ – 2-пропил-4-пентаноил- β -О-глюкуронид (VPA-G), 2-пропил-4-пентеновая кислота (4-en-VPA) и 4-гидрокси-2-пропилпентановая кислота (4-OH-VAP). При выборе метаболитов для исследования учитывали, что основными направлениями метаболических превращений вальпроатов в печени является конъюгация с глюкуроновой кислотой (до 50%), β -окисление жирных кислот в митохондриях (до 40%) и немитохондриальное ω -окисление при участии цитохрома P450 (до 10%). В неизменном виде через почки с мочой выделяется менее 5% ВК [16–17].

2-Пропил-4-пентаноил- β -О-глюкуронид является продуктом глюкуронирования ВК при участии фермента УДФ-глюкуронозилтрансферазы (UDP 1–9; 1–3; 1–4; 1–10; 1–8; 1–6; 2B7; 2B15 [15]). Глюкуронидные конъюгаты ВК нетоксичны, являются полярными соединениями, растворимы в воде, выводятся из организма почками.

Из ВК под влиянием различных изоферментов цитохрома P450 могут образовываться обладающие высокой реакционной способностью непредельные жирные кислоты, в том числе 2-пропил-4-пентеновая (4-en-VPA), 2-пропил-2-пентеновая кислота (2-en-VPA), (3E) 2-пропил-3-пентеновая ((3E)–3-en-VAP), (3Z) 2-пропил-3-пентеновая ((3Z)–3-en-VAP) и 2-пропил-2,4-пентадиеновая кислоты (2,4-dien-VPA). В качестве маркера данного процесса была выбрана 2-пропил-4-пентеновая кислота, которая является ключевым метаболитом P450-зависимого пути метаболизма ВК в эндоплазматическом ретикулуле. В ее образовании принимают участие CYP2C9, CYP2A6 и CYP2B6. Под влиянием этих же ферментов происходит образование 5-гидрокси-2-пропилпентановой (5-OH-VAP, которая превращается в 2-пропилпентандиовую (2-пропилглютаровую) кислоту (2PGA)) и 4-гидрокси-2-пропилпентановой кислот (4-OH-VAP превращается в 4-оксо-2-пропилпентановую кислоту, а далее в 2-пропилбутандиовую (2-пропилянтарную) кислоту). С помощью CYP2A6 ВК окисляется до 3-гидрокси-2-пропилпентановой кислоты (3-OH-VAP). Для оценки интенсивности гидроксирования ВК использовали 4-гидрокси-2-пропилпентановую кислоту.

Следует отметить, что в настоящее время в отечественной практике определение токсичных продуктов метаболизма ВК не проводится, что связано, в первую очередь, с отсутствием стандартных наборов и валидированных методов исследования для клинических лабораторий, сложностью и до-

роговизной анализа отдельных метаболитов, трудностями в трактовке результатов исследования из-за отсутствия референтных значений для каждого анализата.

В клинической лабораторной практике используют различные методы определения ВК в биологических объектах, в том числе разновидности иммуноферментного анализа (наиболее часто твердофазный хемиллюминесцентный) и ВЭЖХ. Современным и перспективным методом определения вальпроатов и других ПЭП является ВЭЖХ–МС/МС. Результаты количественного определения ВК в плазме крови ВЭЖХ–МС/МС-методом сопоставимы с результатами хемиллюминесцентного иммуноферментного анализа [18–21].

Нами была разработана и валидирована методика ВЭЖХ–МС/МС-определения ВК для клинической лабораторной практики. Особенностью разработанной методики является возможность одновременного определения ВК и ее метаболитов без отдельной пробоподготовки для каждого анализата. Методика характеризуется небольшим объемом биологического материала для исследования (200 мкл плазмы крови на 1 анализ). Определение ВК и ее метаболитов проводится в одной пробе, без разделения компонентов, что приводит к существенной экономии реактивов и времени на проведение анализа и не увеличивает стоимости исследования.

Подобранные условия ВЭЖХ-МС/МС являются универсальными для ВК и ее метаболитов. Общее время изократического элюирования не превышало 2 минут для всех анализатов. Хроматографического разделения ВК и ее метаболитов не требовалось, так как их идентификация осуществлялась масс-спектрометрически. Исследование проводили при

отрицательной поляризации ($[M-H]^-$) по значению MRM-переходов: m/z 143,1→143,1; m/z 319,2→143,2; m/z 140,1→140,1 и m/z 159,1→123,1 соответственно для вальпроевой (2-пропилпентановой) кислоты, 2-пропил-4-пентаноил-β-О-глюкуроида, 2-пропил-4-пентеновой и 4-гидрокси-2-пропилпентановой кислот. В разработанной методике использовали 2 режима масс-спектрометрической детекции (регистрации множественных ионов и мониторинга множественных реакций). При масс-спектрометрическом определении ВК применяли режим регистрации множественных ионов (МИМ), так как ВК не фрагментируется на ионы-продукты на втором квадруполе и ее масс-спектры первого и второго порядков являются одинаковыми (m/z 143,1→143,1). На рис. 3 представлены масс-спектр 1-го порядка и хроматограмма ВК. Аналитический диапазон методики ВЭЖХ–МС/МС определения ВК составил 1–200 мкг/мл, что позволяет использовать ее для ТЛМ, так как терапевтическая концентрация ВК в плазме крови составляет 50–100 мкг/мл.

Детекцию метаболитов ВК осуществляли путем мониторинга множественных реакций (MRM). Масс-спектры 2-пропил-4-пентеновой кислоты, 4-гидрокси-2-пропилпентановой кислоты, 2-пропил-4-пентаноил-β-О-глюкуроида в режиме сканирования отрицательно заряженных ионов ($[M-H]^-$) показаны на рис. 4. Хроматографического разделения метаболитов при их масс-спектрометрической идентификации не требовалось (рис. 5). Аналитический диапазон методики определения метаболитов ВК составил 10–500 нг/мл. Разработанная методика была апробирована для определения ВК и ее метаболитов в плазме крови пациентов с эпилепсией, получавших вальпроаты.

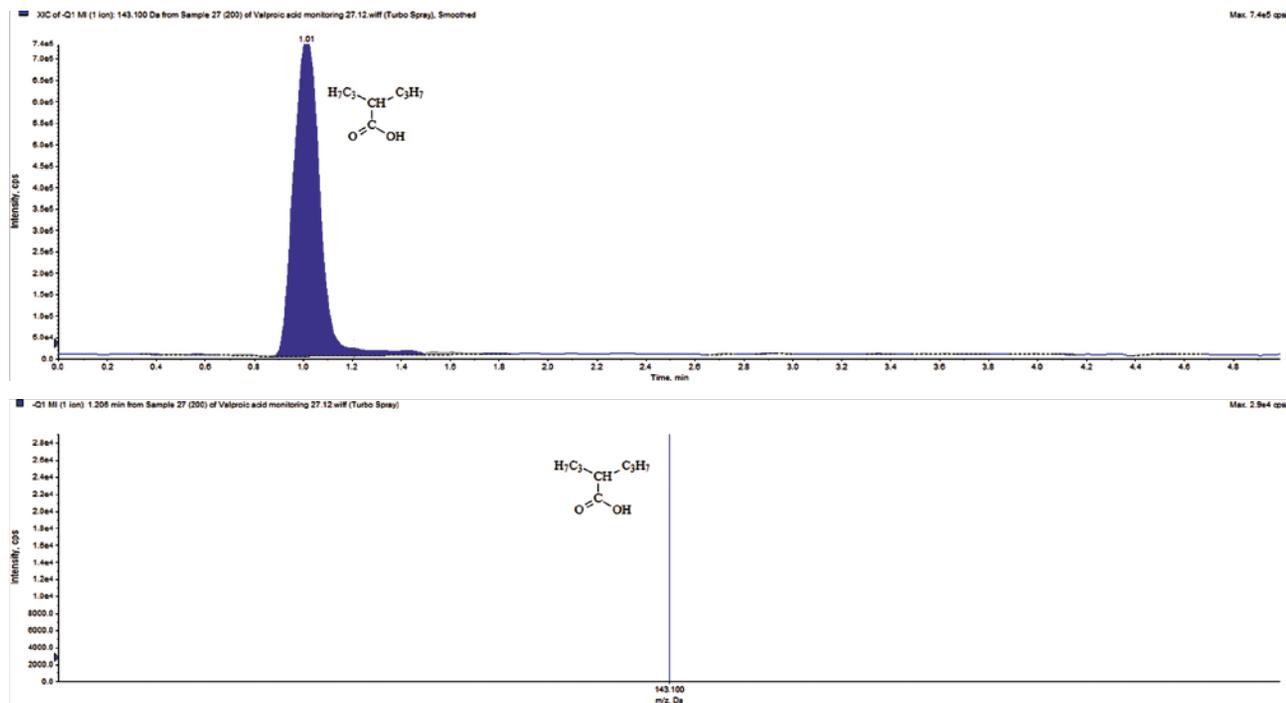


Рис. 3. Хроматограмма и масс-спектр вальпроевой кислоты $[M-H]^-$ (в режиме сканирования отрицательно заряженных ионов)

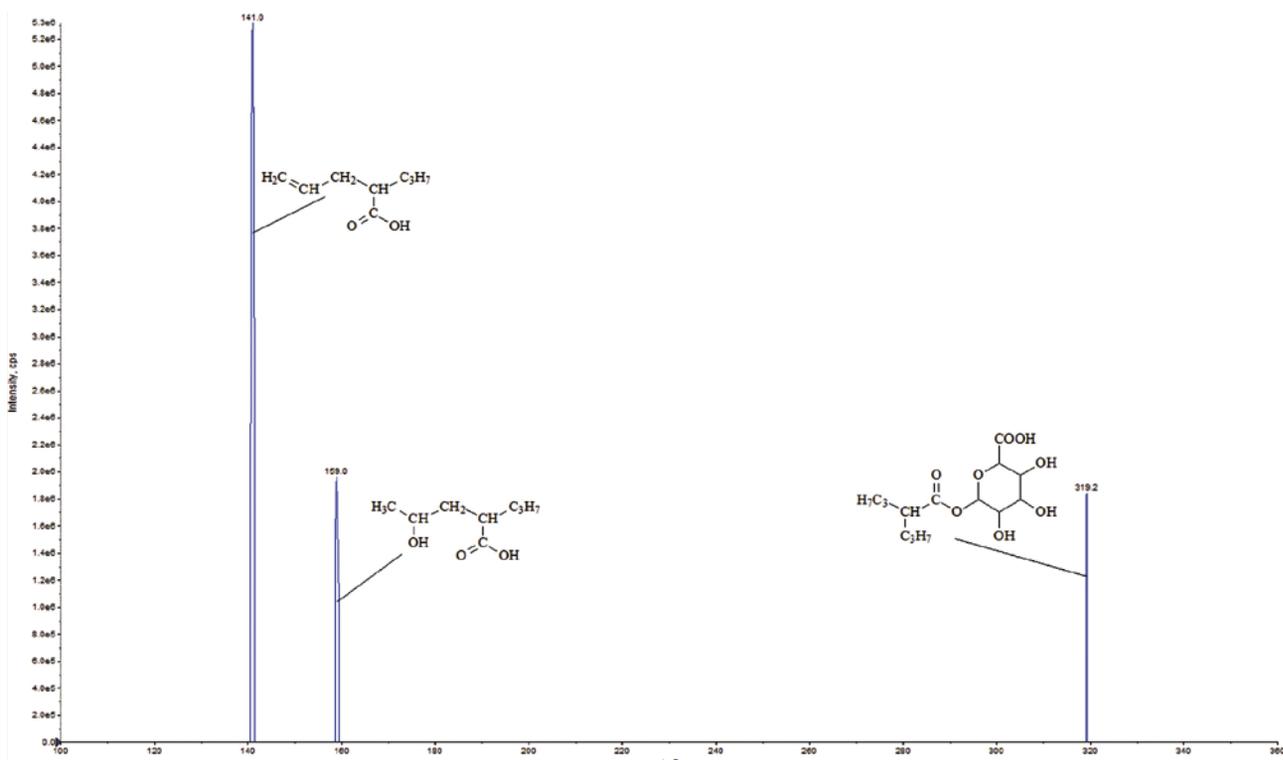


Рис. 4. Масс-спектр 1-го порядка метаболитов вальпроевой кислоты 2-пропил-4-пентеновой кислоты, 4-гидрокси-2-пропилпентановой кислоты, 2-пропил-4-пентаноил-β-О-глюкуронида [M-H]⁻ (в режиме сканирования отрицательно заряженных ионов)

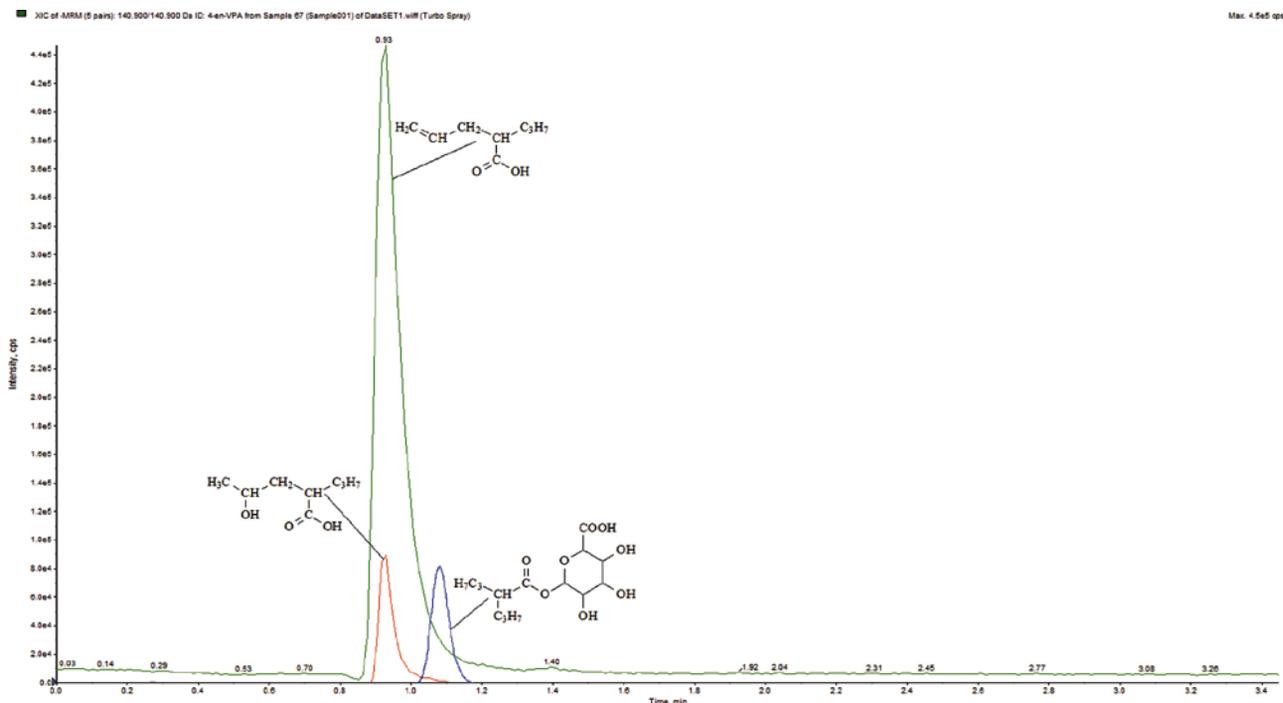


Рис. 5. Хроматограммы метаболитов вальпроевой кислоты 2-пропил-4-пентеновой кислоты, 4-гидрокси-2-пропилпентановой кислоты, 2-пропил-4-пентаноил-β-О-глюкуронида (плазма крови больного эпилепсией, получавшего вальпарин)

Заключение

Вальпроаты являются наиболее часто используемыми препаратами в клинической эпилептологии, так как они эффективны в отношении практически всего спектра эпилептических припадков и форм эпилепсии. Развитие персонализированного подхода при назначении препаратов ВК направлено на оп-

тимизацию баланса терапевтических возможностей и побочного действия ВК в пользу благоприятных эффектов. Потребность в ТЛМ вальпроатов в первую очередь определяется тем, что их фармакокинетика носит выраженный переменный характер, зависит от множества факторов (в том числе генетических, особенностей питания, комбинированного приме-

ния с другими ПЭП и т. д.), величина суточной дозы вальпроатов не является маркером их токсичности, а применение ВК в средних терапевтических дозах не гарантирует поддержания ее терапевтической концентрации в крови. Кроме того, ТЛМ позволяет выявить случаи истинной резистентности к вальпроатам, когда при терапевтической концентрации в крови отмечается отсутствие клинической эффективности препаратов.

Разработанная методика ВЭЖХ-МС/МС определения ВК и ее метаболитов по параметрам селективности, точности, прецизионности, линейности, кросс-переносу соответствует требованиям по валидации биоаналитических методов, что позволяет использовать ее для ТЛМ. Преимуществами разработанной методики являются возможность одновременного определения ВК и ее метаболитов в одной пробе (с использованием 2 режимов масс-спектрометрической детекции), простота пробоподготовки, небольшие временные затраты на исследование (продолжительность изократического элюирования около 2 минут), высокая информативность без увеличения стоимости исследования.

Внедрение данной методики в работу клинических лабораторий будет способствовать углублению персонализированного подхода к лечению больных эпилепсией, так как позволит не только определить концентрацию ВК в крови, но и оценить индивидуальные особенности ее метаболизма.

Литература/References

1. *Perucca, E.* Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience / E. Perucca // *CNS Drugs*. – 2012. – № 16 (10). – P. 695–714.
2. *Фрейдкова, Н.В.* Вальпарин ХР в лечении эпилепсии (обзор литературы и описание клинических случаев) / Н.В. Фрейдкова, О.В. Пылаева, К.Ю. Мухин // *Русский журнал детской неврологии*. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 37–42.
3. *Frejtkova, N.V.* Val'parin HR v lechenii jepilepsii (obzor literatury i opisaniye klinicheskikh sluchaev) / N.V. Frejtkova, O.V. Pylaeva, K. Ju. Muhin // *Russkij zhurnal detskoj nevrologii*. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 37–42.
3. Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells / M. Göttliche et al. // *The EMBO Journal*. – 2001. – № 20 (24). – P. 6969–6978.
4. *Шнайдер, Н.А.* Хроническая интоксикация вальпроевой кислотой в эпилептологии: диагностика и лечение / Н.А. Шнайдер, Д.В. Дмитренко // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2016. – № 8 (2). – С. 94–99.
4. *Shnajder, N.A.* Hronicheskaja intoksikacija val'proevoj kislotoj v jepileptologii: diagnostika i lechenie / N.A. Shnajder, D.V. Dmitrenko // *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika*. – 2016. – № 8 (2). – С. 94–99.
5. *Sztajnkrzyer, M.D.* Valproic acid toxicity: overview and management / M.D. Sztajnkrzyer // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 2002. – № 40 (6). – P. 789–801.
6. *Попов, Н.С.* Разработка ВЭЖХ-МС/МС-метода для идентификации и количественного определения нового производного тиадиазола / Н.С. Попов, А.С. Малегиин, М.А. Демидова // *Современные проблемы науки и образования*. – 2017. – № 5; URL: www.science-education.ru/ru/article/view?id=26988.

Popov, N.S. Razrabotka VJeZhH-MS/MS-metoda dlja identifikacii i kolichestvennogo opredelenija novogo proizvodnogo tiadiazola / N.S. Popov, A.S. Malygin, M.A. Demidova // *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. – 2017. – № 5; URL: www.science-education.ru/ru/article/view?id=26988.

7. Валидация аналитических методик для производителей лекарств. Типовое руководство предприятия по производству лекарственных средств / Под ред. В.В. Береговых. – М.: Литтерра, 2008. – С. 18–65.

Validacija analiticheskikh metodik dlja proizvoditelej lekarstv. Tipovoe rukovodstvo predpriyatija po proizvodstvu lekarstvennyh sredstv / Pod red. V.V. Beregovyh. – М.: Litterra, 2008. – С. 18–65.

8. Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), US Government Printing Office, Washington, DC, 2001.

9. Терапевтический лекарственный мониторинг в реальной практике / Ю.Б. Белоусов и др. // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 6–16.

Terapevticheskij lekarstvennyj monitoring v real'noj praktike / Ju.B. Belousov i dr. // *Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija*. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 6–16.

10. Приказ МЗ РФ от 22.10.2003 № 494 «О совершенствовании деятельности врачей клинических фармакологов». – URL: www.base.garant.ru/12133140.

Prikaz MZ RF ot 22.10.2003 № 494 «O sovershenstvovanii dejatel'nosti vrachej klinicheskikh farmakologov». – URL: www.base.garant.ru/12133140.

11. Рутинная практика терапевтического лекарственного мониторинга – некоторые итоги работы в системе ОМС / В.А. Батури и др. // *Качественная клиническая практика*. – 2016. – № 1. – С. 47–49.

Rutinnaja praktika terapevticheskogo lekarstvennogo monitoringa – nekotorye itogi raboty v sisteme OMS / V.A. Baturin i dr. // *Kachestvennaja klinicheskaja praktika*. – 2016. – № 1. – С. 47–49.

12. Айвазян, С.О. Терапевтический лекарственный мониторинг антиконвульсантов у детей / С.О. Айвазян // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 2–7.

Ajvazjan, S.O. Terapevticheskij lekarstvennyj monitoring antikonvul'santov u detej / S.O. Ajvazjan // *Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija*. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 2–7.

13. Терапевтический лекарственный мониторинг антиконвульсантов у детей в реальной практике / М.В. Леонова и др. // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 26–34.

Terapevticheskij lekarstvennyj monitoring antikonvul'santov u detej v real'noj praktike / M.V. Leonova i dr. // *Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija*. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 26–34.

14. Якунина, А.В. Роль терапевтического лекарственного мониторинга при использовании противосудорожных препаратов / А.В. Якунина, И.Е. Покореннова // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. – 2016. – № 3. – С. 66–73.

Jakunina, A.V. Rol' terapevticheskogo lekarstvennogo monitoringa pri ispol'zovanii protivopilepticheskikh preparatov / A.V. Jakunina, I.E. Poverennova // *Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija*. – 2016. – № 3. – С. 66–73.

15. Tomson, T. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy / T. Tomson, M.L. Dahl, E. Kimland // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2007. – Iss. 2. – Art. № CD002216.

16. Upendra, A. Effect of aging on glucuronidation of valproic acid in human liver microsomes and the role of UDP-glucuronosyltransferase UGT1A4, UGT1A8,

and UGT1A10 / A. Upendra, A.P. Rimmel, R.P. Rimmel // Drug Metabolism and Disposition. – 2009. – № 37 (1). – P. 229–236.

17. Генетические особенности метаболизма вальпроатов как фактор риска развития нежелательных лекарственных явлений / Д.В. Дмитренко и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 1–9.

Geneticheskie osobennosti metabolizma val'proatov kak faktor riska razvitija nezhelatel'nyh lekarstvennyh javlenij / D.V. Dmitrenko i dr. // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. – 2015. – № 5. – S. 1–9.

18. Определение содержания вальпроевой кислоты в биологических жидкостях методом ВЭЖХ с УФ-детекцией и предколоночной дератизацией феноцил бромидом / А.А. Дутов и др. // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2005. –1 – С. 34–37.

Opređenje soderžhanija val'proevoj kisloty v biologičeskikh žhidkostjakh metodom VJeZhH s UF detekciej i predkolonočnoj deratizaciej fenacil bromidom / A.A. Dutov i dr. // Farmakokinetika i farmakodinamika. – 2005. –1 – S. 34–37.

19. A rapid and simple HPLC–MS/MS method for the simultaneous quantification of valproic acid and its five metabolites in human plasma and application to study pharmacokinetic interaction in Chinese epilepsy patients / D. Wen et al. // J of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2018. – № 149 (5). – P. 448–456.

20. Development and validation of a simple and rapid UPLC–MS assay for valproic acid and its comparison with immunoassay and HPLC methods / M. Zhao et al. // Ther. Drug Monit. – 2016. – № 38 (2). – P. 246–252.

21. Simultaneous determination of valproic acid and its major metabolites by UHPLC–MS/MS in Chinese patients: Application to therapeutic drug monitoring / M. Zhao et al. // J. Chromatogr. Sci. – 2017. – № 55 (4). – P. 436–444.

Демидова Марина Александровна (контактное лицо) – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой фармации ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. +7 (4822) 53-86-55; e-mail: demidova.m.a@mail.ru.

УДК 617.574-001.5-055.2-083: 616.71-007.234

В.Е. Ершов, А.В. Кривова

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ В ТВЕРИ ЖЕНЩИНАМ С НИЗКОТРАВМАТИЧЕСКИМИ ПЕРЕЛОМАМИ ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА ПРЕДПЛЕЧЬЯ И ПРОБЛЕМА ОСТЕОПОРОЗА

*Кафедра травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО
Тверской государственной медицинской университет Минздрава России*

В статье рассматриваются вопросы диагностики, лечения и профилактики низкоэнергетических переломов дистального отдела предплечья у городских жителей Твери женского пола старше 30 лет на основании данных эпидемиологического исследования и анализа деятельности медицинских учреждений, оказывающих специализированную травматологическую помощь, за 2016 год. Рассматриваемые повреждения относятся к числу наиболее частых и являются маркерами остеопороза. Выявленные недостатки в лечебно-диагностических мероприятиях свидетельствуют о необходимости выделения низкоэнергетических повреждений в особую группу с целью создания кабинетов профилактики остеопороза и повторных переломов.

Ключевые слова: низкоэнергетические переломы, остеопороз, маршрутизация больных.

SPECIALIZED MEDICAL CARE FOR WOMEN WITH LOW-ENERGY FRACTURES OF THE DISTAL FOREARM IN TVER AND THE PROBLEM OF OSTEOPOROSIS

V.E. Ershov, A.V. Krivova
Tver State Medical University

The article examines the diagnosis, treatment and prevention of low-energy fractures of the distal forearm in urban women in Tver over 30 years old on the basis of epidemiological research and analysis of the activities of medical institutions providing specialized trauma care for 2016. Considered injuries are among the most common and are markers of osteoporosis. Identified deficiencies in the medical and diagnostic activities show the need to allocate low-energy damages in a special group with the aim of creating offices for the prevention of osteoporosis and re-fractures.

Key words: low-energy fractures, osteoporosis, routing of patients.

Введение

Переломы дистального метаэпифиза предплечья (или, как их называют, переломы луча в типичном месте) относят к банальным случаям травмы с от-

носительно благоприятным прогнозом и исходом, требующим выполнения рутинного, годами отработанного алгоритма врачебных манипуляций. Эти повреждения являются наиболее часто встречающи-